

## **РАЗРАБОТКА И СОЗДАНИЕ АНТИТЕЛО-ЛЕКАРСТВЕННОГО КОНЬЮГАТА ДЛЯ БОРЬБЫ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ОПУХОЛЕЙ**

**Отводникова Д.Е.<sup>1</sup>, Чернов К.В.<sup>1</sup>, Горностаева С.В.<sup>1</sup>  
Научный руководитель – канд. биол. наук, ст.науч.сотр. Цымбал С.А.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Университет ИТМО

<sup>2</sup>НИУ ВШЭ

deotvodnikova@itmo.ru

Работа выполнена в рамках темы НИР-ФУНД №325099 «Разработка подхода комбинированной терапии резистентных опухолей на основе медь-конъюгированных антител».

### **Введение**

Противоопухолевые антитело-лекарственные конъюгаты (АЛК) представляют собой терапевтические средства, состоящие из моноклонального антитела, специфичного к опухоль-ассоциированному антигену, цитотоксического груза и химического линкера. Их ключевое преимущество заключается в таргетной доставке высокотоксичного агента непосредственно в опухолевую клетку, что позволяет преодолеть системную токсичность, характерную для классической химиотерапии. Несмотря на наличие одобренных препаратов, сохраняются ограничения: преждевременное высвобождение груза вследствие нестабильности линкеров и деконъюгации, узкий спектр используемых цитотоксических агентов и развитие резистентности [1]. Это отражает необходимость разработки конъюгатов нового поколения.

### **Основная часть**

Хемодинамическая терапия представляет собой перспективную стратегию воздействия на опухолевые клетки, которая может быть эффективно использована для разработки АЛК нового поколения. В основе данного подхода лежит генерация активных форм кислорода *in situ* за счет реакции Фентона или Фентон-подобных реакций между физиологическими восстановителями и соединениями на основе переходных металлов, что обеспечивает полную автономность процесса, эффективность в условиях гипоксии и высокую селективность повреждения опухолевых клеток при минимальном воздействии на здоровые ткани [2, 3]. В ходе исследования был разработан и синтезирован антитело-лекарственный конъюгат с ионами меди в качестве цитотоксического груза путем двухстадийного синтеза, после которого следовали стадии очистки и характеристики. Биологическая активность полученного антитело-лекарственного конъюгата оценивалась с помощью МТТ-теста, проточной цитофлуориметрии и клоногенного анализа на клеточных моделях, экспрессирующих и неэкспрессирующих целевой антиген.

### **Выводы**

В ходе работы был получен и охарактеризован антитело-лекарственный конъюгат, значение DAR (drug-to-antibody ratio) которого соответствует ожидаемому диапазону. Показано, что конъюгат проявляет выраженную противоопухолевую активность в отношении клеточных линий рака молочной железы - как чувствительной (SK-BR-3), так и резистентной к классической химиотерапии (MDA-MB-231). Полученные результаты подтверждают перспективность предложенной стратегии для преодоления механизмов множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток.

### Литература

1. Beck A., Goetsch L., Dumontet C., Corvaia N. Strategies and challenges for the next generation of antibody–drug conjugates // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017. Vol. 16, № 5. P. 315-337.
2. Zhao P., Li H., Bu W. A forward vision for chemodynamic therapy: issues and opportunities // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2023. – Т. 62. – №. 7. – С. e202210415.
3. Tsymbal S. A., Moiseeva A. A., Agadzhanian N. A., Efimova S. S., Markova A. A., Guk D. A. и др. Copper-containing nanoparticles and organic complexes: metal reduction triggers rapid cell death via oxidative burst // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Т. 22, № 20. С. 11065.